

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K03462

研究課題名（和文）機械学習を用いた生理的ストレス反応のパターン分析と臨床的ストレス反応モデルの構築

研究課題名（英文）Pattern analysis of physiological stress response using machine learning and construction of clinical model of stress response.

研究代表者

神原 憲治（Kanbara, Kenji）

香川大学・医学部・教授

研究者番号：90440990

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ストレス反応は健康維持に重要で、ストレス関連疾患ではその反応パターンが変化する。本研究では、ストレス関連疾患及び健常人における生理的ストレス反応、心理・臨床情報の多変量データから、有意なストレス反応パターンを抽出し、臨床的意義を検討した。迷走神経系心拍変動はストレス関連疾患のQOL低下と関連し、疾患群では、迷走神経系心拍変動が低く、ストレス反応が乏しい「フラットで低いパターン」が認められた。また、日常生活下でのストレス評価では、概日リズムや心理・行動・生理のレベル間の関係性が重要であった。さらに、機械学習による解析で、時系列変化としてのストレス反応が気分障害を予測する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ストレス関連疾患の生活の質（QOL）低下に関与する、特徴的な生理的ストレス反応パターンを明らかにした。また、日常生活下でのストレス評価手法を確立し、心理・行動・生理の3レベルでのストレスモニタリングの重要性を提案し、時系列変化としてのストレス反応モデル構築の基盤を築いた。これらの成果は、ストレス社会におけるストレス関連疾患の病態の解明につながる。日常生活下でのストレス評価により、QOL低下を避けてストレス社会で健康を維持する方策につながる。また、ストレス関連疾患の予防医療や新たな医学的及び心理的治療法開発への貢献も期待される。

研究成果の概要（英文）：The stress response is involved in health maintenance and its response pattern is altered in stress-related diseases. In this study, significant stress response patterns were extracted from multivariate data on physiological stress responses and psychological and clinical information in stress-related diseases and healthy subjects, and their clinical significance was examined. The following is a summary of the results of this research project. (1) Vagal heart rate variability was associated with lower quality of life in stress-related illnesses, and (2) a "flat and low pattern" of vagal heart rate variability before to after mental work stress was observed in the illness group. In addition, (3) circadian rhythms and relationships between psychological, behavioral, and physiological levels were important in assessing stress in daily life. Furthermore, (4) machine learning analysis showed that the stress response as a time-series change may predict mood disorders.

研究分野：心身医学

キーワード：ストレス関連疾患 ストレス反応 心拍変動 機械学習 モデル アロスタティック負荷

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

機械学習を用いた生理的ストレス反応のパターン分析と臨床的ストレス反応モデルの構築

1. 研究開始当初の背景

ストレス社会と言われて久しい現代社会においては、健康や病態に関与する因子の中でも、ストレス（心理社会的因子）の比重が高くなっており、COVID-19を経たポストコロナ時代においてはますますその影響が大きくなっている。世界的にも、途上国では感染性疾患の比重が大きい一方で、先進国においては生活習慣病などの「非感染性疾患」に医療資源等の比重がシフトしつつあり（Beaglehole R, et al. Lancet, 2011）、過敏性腸症候群や起立性調節障害など機能性疾患への対応も重要な課題となっている（Wessely S et al., Lancet, 1999）。従来の心身症は言うまでもなく、これらの疾患においてはストレスの関与が大きく（Tak M et al., Biol Psychol, 2009等）、さらに一般の身体疾患でも心不全や呼吸器疾患など、ストレスの関与する病態は増加の一途をたどっている。

心理臨床の現場でも、医学的なストレス関連疾患と健常人の中間状態にある対象が増えている。また、学校保健領域での発達障害や不登校の問題、産業領域でのストレスチェック制度など、広く一般の健康管理においてもストレスと身体の関係が認知されてきた。このような社会情勢の中、香川大学では2018年に国立大学医学部では初の臨床心理学科が開設され、臨床心理学と臨床医学の有機的な連携を模索しており、連携の基盤となる心身ストレス反応の検討が課題となっている。

このように重要性を増すストレスと身体の関係は、心身医学の中核テーマとして、様々な生理・生化学的研究が進められてきた。その結果、ストレスと身体には相応の深い関係があることは広く認められている。ストレス反応自体は元来健康を維持する上で重要なものであるが、ストレス関連疾患においてはその反応パターンが健常人と有意に異なり、病態と関連することが先行研究で示されている。また、ストレス反応だけでなくそこからの回復プロセスも重要である。レジリエンスなど回復力の概念や動的な恒常性であるアロスタシスの概念（McEwen, 1993）もこれを支持するものである。しかし、これらの学術的検証は不十分である。

2. 研究の目的

このような生理的ストレス反応-回復プロセスにどのようなパターンが存在し、それが心理特性、健康状態や病態などどのように関連し、どのような臨床的意義があるのかが本研究の課題であった。特に心理的異常やストレス関連疾患の病態に関与するストレス反応-回復のパターンを抽出し、そのパターンをモデル化することは、医学（医療）と心理的評価やアプローチの連携を目指す上で基盤的データとなるだけでなく、治療的アプローチの選択や、介入による評価を行う上でも有用である。

そこで本研究では、ストレス関連疾患における生理的ストレス反応、心理・臨床情報の多変量データから、臨床的に意味のあるストレス反応パターンの抽出、ストレス反応パターンと心身の病態との関係、臨床的ストレス反応モデルの構築を目的とした。

3. 研究の方法

心療内科外来におけるストレス評価の一つとして、複数の系統にまたがる生理指標のメンタルワークストレス反応のプロファイルと心理質問紙等をセットにした、「精神生理学的ストレスプロファイル」

(神原ほか, 心身医学 45(9), 2005; Kanbara K, et al. Psychosom Med. 69(2), 2007) を心身症や機能性疾患などのストレス関連疾患患者及び健常人に対して行ってきた。疫学的・臨床的情報に加え、生理指標として、心拍(変動), 呼吸, スキンコンダクタンス, 容積脈波, 皮膚温, 筋電図のストレス前後の変化を測定する。メンタルワークストレスとして暗算を用い、プロトコルは、ストレス前-中-後, 各5分で合計15分である。心理評価は、WHO QOL26, 気分調査票, 不安・抑うつ尺度, アレキシサイミア(失感情症)スケール, 身体感覚増幅尺度, 自覚的ストレス尺度である。疫学情報として年齢、性別、職業など、臨床情報として初診時診断、症状の程度、罹病期間、社会生活機能などである。研究期間中の追加データを含め、このストレスプロファイルのデータベースを用いた。

この精神生理学的ストレスプロファイルを日常生活下に拡大した、週間スパンでのストレス評価では、携帯デバイスを用いて身体活動量、心拍間隔、気分やストレス度などの心理スケールを経時的に測定した。この測定方法の詳細は以下 4. 3) で述べる。

4. 研究成果

1) 生理的指標とQOLの関係についての検討

上記生理指標の中でも、特にその有用性や機能性疾患の病態との関連が報告されている心拍変動について、QOLとの関係を検討した。まず、疾患群では健常群に比べてQOLが有意に低下しており、心拍変動の中でも迷走神経系の心拍変動(RMSSD: root mean square of successive differences, HF: high frequency power) が健常群に比べて有意に低下していた。次に、心拍変動とQOLの関係について、健常群では有意な相関が認められなかったのに対して、機能性疾患群においては、迷走神経系の心拍変動とQOLに有意な相関が認められ、心拍変動が低いほどQOLも低下していた。さらに、疾患群におけるQOLを目的変数とする重回帰分析により、他の指標に比べて迷走神経系の心拍変動はQOL低下に有意に関与していた。これらの結果から、迷走神経系の心拍変動はストレス関連疾患のQOLに関連する有用な生理指標であり、QOL低下の予測因子となり得ると考えられた。

この結果について、Appl Psychophysiol Biofeedback誌に報告・出版した(Kanbara K, Morita Y, et al. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2021 Sep;46(3):279-285. doi: 10.1007/s10484-021-09515-1)。

2) ストレス関連疾患における心拍変動のストレス反応パターンの特徴

社会機能やQOLの低下が特徴的なストレス関連疾患において、1)で有用性が示された心拍変動について、ストレス反応の特徴的パターンを検討した。健常群では安静時に迷走神経系心拍変動が高く、ストレス負荷により大きく低下するが、その後速やかに回復する。これに対して、QOLが低下したストレス関連疾患では、迷走神経系心拍変動が安静時から低下しており、ストレス反応はほとんどみられず、その後の回復もない「フラットで低いパターン」が認められた。一方、交感神経機能を含む心拍変動については、ストレス反応が健常人より高く、交感神経反応がこのパターンに寄与する可能性も示された(図)。

この結果について Appl Psychophysiol Biofeedback誌に報告・出版し(Saka-Kochi Y, Kanbara K, et al. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2024 Mar;49(1):145-155. doi: 10.1007/s10484-023-09608-z.)、その概要をウェブ上にも公開した(<https://psychosom.net/research/stress-response-pattern/>)。

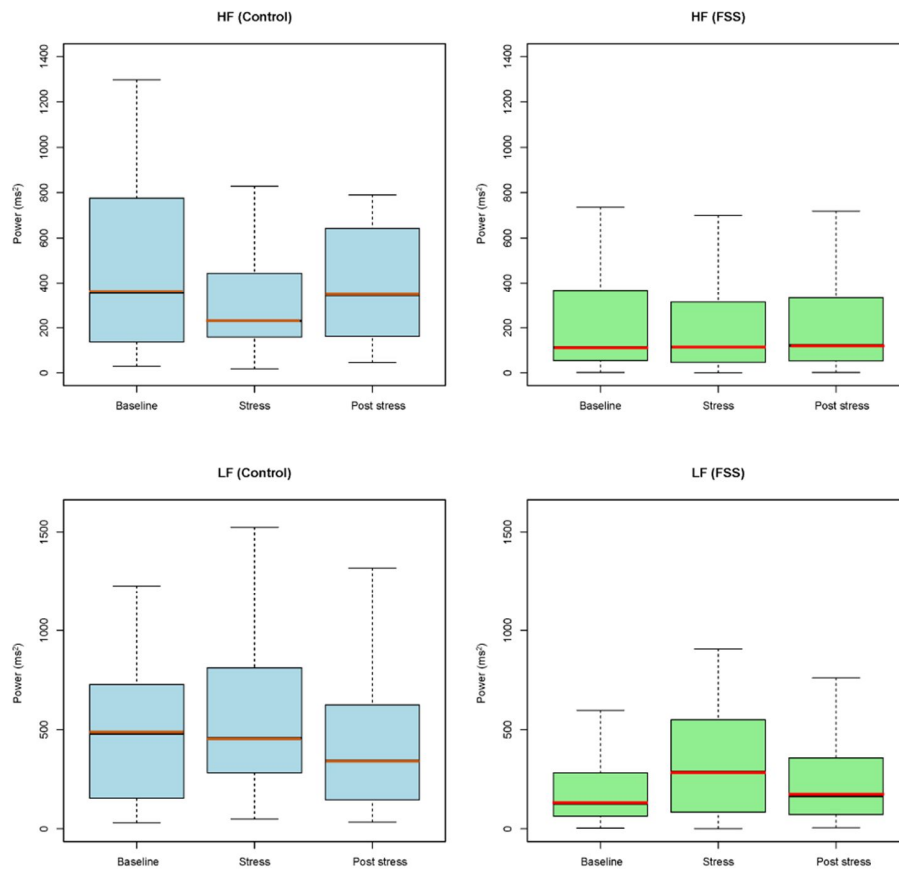


図 機能性身体症候群と健常対照群における心拍変動のストレス前後の変化。

左は健常群(Control, n=39), 右は機能性疾患群(FSS: functional somatic syndrome, n = 79).

Baseline: 安静 5分, Stress: メンタルワークストレス(暗算)5分, Post Stress: 安静 5分、計15分における心拍変動パワー(ms²)の LF(低周波)とHF(高周波)成分の変化を示す。箱ひげ図の各ボックスはデータの四分位範囲を表し、内側の線は中央値を示す。

(Saka-Kochi Y, Kanbara K, et al. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2024 Mar;49(1):145-155.)

3) 日常生活下での心身モニタリングによるストレス評価

臨床的ストレス反応モデルの構築においては、1), 2) のような施設内での評価だけでなく、日常生活状況でのストレス評価も重要である。そこで本研究では、生活リズムのひとまとまりである1週間を単位とした日常生活下でのストレス反応パターンと心理評価の関係性を評価し、ストレス反応パターンの臨床的意義を検討した。

まず、1週間単位の日常生活下でのストレス評価の方法を検討した結果、心理、行動、生理の3つのレベルでの測定が必要と考えた。このスパンでの評価では、各レベルの測定指標として、心理レベルでは後述するセルフモニタリングダイアリー(アプリケーション)による主観的心理スケール、行動レベルではアクチグラフによる活動量(3軸加速度)、生理レベルでは心拍及び迷走神経系心拍変

動の一つであるRMSSD(Root Mean Square of the Successive Differences)の経時的測定が有用と考えられ、これらを採用した。

日常生活における心理的評価を行う際には、心理質問紙はタイムリーで経時的な評価に適さないため、心身の主観的ストレス、気分、体調などを、携帯端末で容易に入力できるアプリケーションが有用である。そのため、先行研究で開発した「セルフモニタリングダイアリー」を、本研究に適したアプリケーションとしてバージョンアップした。(https://psychosom.net/research/self-monitoring-diary/)

評価法として、(1) リズムに着目した解析：活動量・心拍の週間トレンドグラフ、概日リズムに分けて変化のリズムに着目しての解析、(2) 上記 ~ の3つのレベルの指標間の関係性、の2つの観点が重要である。このうち (1)は、先行研究(基盤研究 17K09335「日常生活での心身モニタリングによるストレス評価と疾病リスクの予測についての検討」)において行ってきたものであり、同課題の報告を参照されたい。

(2)について、心理、行動、生理の3つのレベルの指標間の関係性については、健常人において、心理スケールの「緊張感」や「ストレス度」と生理指標の心拍間隔との間に有意な相関が認められた。これは、健常群における主観的心理評価と客観的生理評価の関係を示すものである。我々の先行研究において、身体活動量(本研究では上記)と主観的活動量の関係を健常人と慢性疼痛疾患群で検討した結果、健常群では両者が相関するのに対して、疾患群では両者の乖離が認められ、その要因として内受容感覚の低下が示唆されている(Shizuma H, Abe T, Kanbara K, et al. J Psychosom Res. 140:110324, 2021)。これらの結果から、健常群では上記心理スケールと生理指標が相関するのに対し、ストレス関連疾患ではそれらの乖離が予測され、この関係性が病態に関与する可能性が示された。

また、先行課題でも認められた、迷走神経系心拍変動の昼夜のメリハリがあり、概日リズムが良好である人は、気分などの評点が高い、という傾向が確認された。これは、2)の施設内のストレス評価で「フラットで低いパターン」が病態に関与していることと矛盾しない結果である。これについては、現在も症例数を重ね、更なる検討を行っている。

4) ストレス前後の生理指標の時系列変化についての機械学習による検討

生理指標のストレス前～後にかけての時系列変化について、機械学習の時系列処理に適した枠組みである「リザーブコンピューティング」による検討を行った。多変量の生理指標(心拍、スキンコンダクタンス、皮膚温)における15分のストレス前後の変化が、気分やQOLなどの心理状態を予測できるか検討した結果、気分障害の予測における有用性が示唆された。また、2)3)で有用性が確認された迷走神経系心拍変動(RMSSD)のみを生理指標として同様の検討を行ったところ、緊張感などの気分障害との関連がより大きく、気分障害の予測における有用性が示された。

機械学習の性質上、どのような時系列変化の特徴が気分障害に関与するかは明らかでなく、この点が課題として残った。今後、説明可能な従来型解析と組み合わせることでその特徴を特定する必要がある。リザーブコンピューティングは、時系列パターン認識への応用が期待されており、ストレス反応パターン解析における大きな可能性が確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hasuo Hideaki, Kusaka Nahoko, Sano Mutsuo, Kanbara Kenji, Kitawaki Tomoki, Sakuma Hiroko, Sakazaki Tomoya, Yoshida Kohei, Shizuma Hisaharu, Araki Hideo, Suzuki Motoyuki, Nishiguchi Satoshi, Shuzo Masaki, Masuda Gaku, Shimonishi Kei, Kondo Kazuaki, Ueda Hirotada, Nakamura Yuichi	4. 巻 17: 10
2. 論文標題 Effects of eating together online on autonomic nervous system functions: a randomized, open-label, controlled preliminary study among healthy volunteers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-023-00263-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanbara Kenji, Morita Yukihiro, Hasuo Hideaki, Abe Tetsuya	4. 巻 46
2. 論文標題 The Association Between Heart Rate Variability and Quality of Life in Patients with Functional Somatic Syndrome and Healthy Controls	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Psychophysiology and Biofeedback	6. 最初と最後の頁 279 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10484-021-09515-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神原 憲治	4. 巻 61
2. 論文標題 心身医学における心拍変動	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 126 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15064/jjpm.61.2_126	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 神原 憲治	4. 巻 60
2. 論文標題 データ時代における人間理解と心身医学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 198 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15064/jjpm.60.3_198	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saka-Kochi Yukie, Kanbara Kenji, Yoshida Kohei, Kato Fumie, Kawashima Sadanobu, Abe Tetsuya, Hasuo Hideaki	4. 巻 49
2. 論文標題 Stress Response Pattern of Heart Rate Variability in Patients with Functional Somatic Syndromes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Applied Psychophysiology and Biofeedback	6. 最初と最後の頁 145 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10484-023-09608-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Kohei, Abe Tetsuya, Kanbara Kenji, Ueda Kento, Saka-Kouchi Yukie, Hasuo Hideaki	4. 巻 17
2. 論文標題 Patients with postprandial distress syndrome experience problems with their interoceptive perceptual function to the gastric region, but their heartbeat perception is normal: a case control study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-023-00290-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神原憲治
2. 発表標題 心身医学における「身体性」と内受容感覚
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森田 幸弘, 橋本 忠行, 神原 憲治
2. 発表標題 心理面接での主観的な体験と客観的指標の関連 (その3) : 心身関連のダイナミクス分析
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 忠行, 森田 幸弘, 神原 憲治
2. 発表標題 心理面接での主観的な体験と客観的指標の関連(その4): 複数事例の検討
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂崎友哉, 水野泰行, 神原憲治, 福永幹彦
2. 発表標題 精神生理学的ストレスプロファイルを用いた機能性消化管障害の身体的評価の検討
3. 学会等名 第63回日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 忠行, 森田 幸弘, 神原 憲治
2. 発表標題 心理面接教育におけるウェアラブルデバイスと対人プロセス想起法(Interpersonal Process Recall)の活用
3. 学会等名 第26回日本心療内科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小西奈美, 吉田信明, 澤田砂織, 神原憲治
2. 発表標題 日常生活での心身モニタリングによるストレス評価の試み
3. 学会等名 第25回日本心療内科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森田幸弘, 橋本忠行, 神原憲治
2. 発表標題 心理面接での主観的な体験と客観的指標の関連：ウェアラブルデバイスとビデオ記録による2事例の検討（その1）
3. 学会等名 第62回日本心身医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本忠行, 森田幸弘, 神原憲治
2. 発表標題 心理面接での主観的な体験と客観的指標の関連：ウェアラブルデバイスとビデオ記録による2事例の検討（その2）
3. 学会等名 第62回日本心身医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小西 奈美, 吉田 信明, 澤田 砂織, 神原 憲治
2. 発表標題 日常生活での心身モニタリングによるストレス評価の試み（第2報）：気づきを促すフィードバックの検討
3. 学会等名 第27回日本心療内科学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 竹森 元彦, 神原 憲治, 坂中 尚哉, 橋本 忠行, 谷淵 真也, 角 徳文, 山下 明子, 加藤 育子, 岡田 宏基, 林 智一, 野口 修司, 太田 美里, 長谷 綾子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 224
3. 書名 医療系のための臨床心理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<Web Page>
 Stress response pattern of heart rate variability in patients with functional somatic syndromes
<https://psychosom.net/research/stress-response-pattern/>

ストレスプロフィールとストレス反応
https://psychosom.net/research_category/stress_profile/

<アプリケーション>
 セルフモニタリングダイアリー
<https://psychosom.net/research/self-monitoring-diary/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	澤田 砂織 (Sawada Saori) (30373509)	公益財団法人京都高度技術研究所・未来プロジェクト推進室・主任研究員 (84304)	
研究分担者	小西 奈美 (Konishi Nami) (30535810)	京都橋大学・看護学部・専任講師 (34309)	
研究分担者	吉田 信明 (Yoshida Nobuaki) (00373506)	公益財団法人京都高度技術研究所・研究開発本部・主任研究員 (84304)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関